Aus der Frauenklinik der Universität Tübingen
Direktor: Professor Dr. med. Hans Roemer

Über die Östriolausscheidung bei normalen und gestörten Schwangerschaften

Inaugural-Dissertation
zur Erlangung des Doktorgrades
der Medizin

dem Fachbereich Klinische Medizin
der Eberhard-Karls-Universität
zu Tübingen

vorgelegt von
Khalil Tabib-Elahi
aus Arak/Iran

1970

Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41543901_0080

Aus der Frauenklinik der Universität Tübingen
Direktor: Professor Dr. med. Hans Roemer

Über die Östriolausscheidung bei normalen und gestörten Schwangerschaften

Inaugural-Dissertation
zur Erlangung des Doktorgrades
der Medizin

dem Fachbereich Klinische Medizin
der Eberhard-Karls-Universität
zu Tübingen

vorgelegt von
Khalil Tabib-Elahi
aus Arak/Iran

1970

UNIV.
LEIDEN
BIBL.

Dekan: Professor Dr. J. Hirschmann

1. Berichterstatter: Dozent Dr. R. Blobel

2. Berichterstatter: Professor Dr. H. Roemer

FOTODRUCK PRÄZIS Barbara v. Spangenberg KG · Tübingen

INHALTSVERZEICHNIS

Seite

A. Einleitung und Fragestellung 1

B. Östriolstoffwechsel während der Schwangerschaft 2

C. Material und Methodik 6

I. Zahl der Untersuchungen und Auswahl der Patientinnen 6

a) intakte Graviditäten

b) Übertragungen

c) Gestosen

d) Risikoschwangerschaften

e) intrauteriner Fruchttod

f) Anencephalus

II. Wiederfindungsversuche 7

III. Östriolbestimmung im Harn nach verkürzter Brown'scher Methode 7

IV. Herstellung von Lösungen 9

D. Ergebnisse der Östriolausscheidung 11

I. bei intakten Schwangerschaften 11

II. bei Übertragungen 13

III. bei Gestosen 14

IV. bei den sogenannten Risikoschwangerschaften 16

V. bei intrauterinem Fruchttod 17

VI. bei Anencephalus 17

Seite

E. Diskussion 19

I. Intakte Schwangerschaften

II. Übertragungen

III. Gestosen

IV. Risikoschwangerschaften

V. Intrauteriner Fruchttod

VI. Anencephalus

F. Beantwortung der Fragestellung 27

G. Zusammenfassung 28

Literaturverzeichnis 30

A. EINLEITUNG

Die Frühdiagnose einer Placentadysfunktion ist heute noch ein wichtiges Problem in der Geburtshilfe.

Fehlen der kindlichen Herztöne, Ausbleiben der Kindsbewegungen und Leibesumfangsmessungen sind keine sicheren Kriterien. Die Uterusgröße kann aus mannigfachen Gründen dem errechneten Schwangerschaftsmonat nicht entsprechen, so z.B. bei Unterentwicklung bei Gestosen, bei mütterlichen Herzfehlern oder bei kindlichen Mißbildungen.

Die Amnioskopie nach SALING zum Zwecke der fortlaufenden Kontrolle ergibt kein klares Bild über den aktuellen Zustand des Kindes. Eine vorübergehende Zustandsverschlechterung des Feten im Uterus kann zum Abgang vom Meconium führen, was bei der Amnioskopie als pathologisch angesehen wird; dabei bleibt aber eine Besserung oder fortschreitende Verschlechterung ungeklärt.

Nach BOOTH und Mitarbeiter 1964, GREEN und Mitarbeiter 1965, TAYLOR und Mitarbeiter 1958, 1961 und 1962 sowie WRAY und RUSSELL 1963 ist die Untersuchung der Östriolausscheidung im dritten Trimenon ein wichtiges Kriterium zur Beurteilung der feto-placentaren Einheit. Damit ist es weitgehend möglich, einen kritischen Zustand des Kindes rechtzeitig zu erkennen und die erforderlichen Maßnahmen in die Wege zu leiten.

Fragestellung

Es sollte untersucht werden:

1. ob die Östriolbestimmungen ein zuverlässiges Kriterium zur Diagnose der Placentainsuffizienz darstellen,
2. ob eine Korrelation zwischen Östriolausscheidung und Kindsgewicht vorliegt,
3. Zusammenhang zwischen Östriolausscheidung und Amnioskopiebefund

B. ÖSTRIOLSTOFFWECHSEL WÄHREND DER SCHWANGERSCHAFT

Im Jahre 1951 machte LELONG die fetalen Nebennieren für die Produktion des Östriols verantwortlich.
DICZFALUSY stellte 1953 fest, daß das Östriol nicht in der Placenta, sondern aus dem von der Placenta produzierten 17-β-Östradiol und Östron im fetalen Organismus gebildet wird. Drei Jahre später lehnte PHILIPP 1956 die Östrogensynthese durch Feten ab.

Nach CASSMER 1959, BREUER und ORTLEPP 1960, DICZFALUSY 1960 und 1961, STRAND 1963 ist der Fetalorganismus für die Aufrechterhaltung des Östrogenstoffwechsels von größter Bedeutung, nicht jedoch für die Östrogensynthese: Unmittelbar nach Unterbindung der Nabelschnur fiel die Östriolausscheidung auf 43% ab, während das Prgnandiol auf 12% seines ursprünglichen Wertes sank. Die Östriolausscheidung zeigte bis zum 4. Tag post interventionem einen permanenten Abfall bis auf 29% ihres Ausgangswertes, während das Pregnandiol konstant blieb. Nach der totalen Ausräumung des Uterus fiel die Östriolausscheidung prompt auf 4%, die Pregnandiolausscheidung auf 32% ab (CASSMER 1959).

Nach DICZFALUSY und Mitarbeiter 1953, 1957 und 1961 enthält die Placenta im 2. Trimenon ca. 95% der Gesamtöstrogene in freier Form. In den verschiedenen Fetalorganen befinden sich die Östrogene größtenteils als konjugierte Östrogene, hauptsächlich als konjugiertes Östriol. Östron und 17-β-Östradiol sind in den kindlichen Geweben in kleinen Mengen vorhanden, und zwar in der Lunge, in der Leber und im Fruchtwasser. Es wird besonders auf eine hohe Östriolkonzentration des Intestinaltraktes hingewiesen.
In der ausgereiften Placenta sind 77% der Gesamtöstrogene als freie Östrogene und 27% als Östron und 17-β-Östradiol in den verschiedenen Geweben

und Körperflüssigkeiten in konjugierter Form nachzuweisen. Diese Tatsache weist auf eine große Aktivität des Feten beim Metabolismus und bei der Konjugierung der Östrogene hin, welche ab dem 3. bis 4. Monat der Schwangerschaft festgestellt werden kann. Die Konjugierung der Östrogene erfolgt in der Lunge, in der Leber, in den Nieren und wahrscheinlich in anderen Organen. Es ist allgemein bekannt, daß Östron und 17-β-Östradiol in der Feto-Placentar-Einheit zu Östriol umgewandelt werden.
Nach Untersuchungen von DICZFALUSY 1965 mit radioaktiv markierten Substanzen soll die Leber in der Mitte der Schwangerschaft die Hauptrolle für den Stoffwechsel des Östrons und 17-β-Östradiols darstellen. Mit größter Wahrscheinlichkeit findet dort die 3-Sulfatierung statt.

BOLTE konnte nach Injektion von Dehydroepiandosteron (DHA) oder DHA-Sulfaten in die Uterinarterie Östriol im Feten nachweisen. Das deutet darauf hin, daß die 16-Hydroxylierung der Östrogene im Fetal- und nicht im Placentalkomponent stattfindet.
CHUNG HISU WU und Mitarbeiter 1967 haben drei Inkubaten von Placentagewebe, Corpus luteum und Placentagewebe mit kindlichen Gewebsstücken radioaktives DHA-7β-(^{3}H) zugefügt. Sie konnten in den ersten und zweiten Inkubaten Östron und 17-β-Östradiol, im dritten Inkubat Östron, 17-β-Östradiol und Östriol nachweisen.

Nur die feto-placentare Einheit ist in der Lage, aus DHA-7-β(^{3}H) neben Östron und 17-β-Östradiol Östriol zu bilden.

Nach DICZFALUSY 1965 wird aus Pregnonolon-Sulfat in der Placenta erst Pregnenolon und aus Pregnenolon Progesteron gebildet, welches in den kindlichen Nebennieren die Vorstufe zu mehreren Kortikosteroiden ist.

Ein Teil von Pregnenolon-Sulfat wird über 17-α-Hydroxypregnenolon-Sulfat in Dehydroepiandrosteron-Sulfat (DHAS) metabolisiert. DHAS wird in der Placenta über DHA in Androstendion (A) umgewandelt, woraus zum Teil in der Placenta Östron (O_1) und 17-β-Östradiol (O_2) gebildet wird; Diese gelangen in den mütterlichen und kindlichen Kreislauf und werden im Fetus sofort sulfatiert: "O_1-S" und "O_2-S". DHAS, Androstendion, Östron-Sulfat und 17-β-Östradiol-Sulfat erfahren im Feten die 16-Hydroxylierung

und bilden in der Placenta das Östriol, welches in den mütterlichen und kindlichen Kreislauf gelangt und im Feten sofort sulfatiert wird; Östriol-Sulfat gelangt wiederum in die Placenta und bildet erneut freies Östriol.

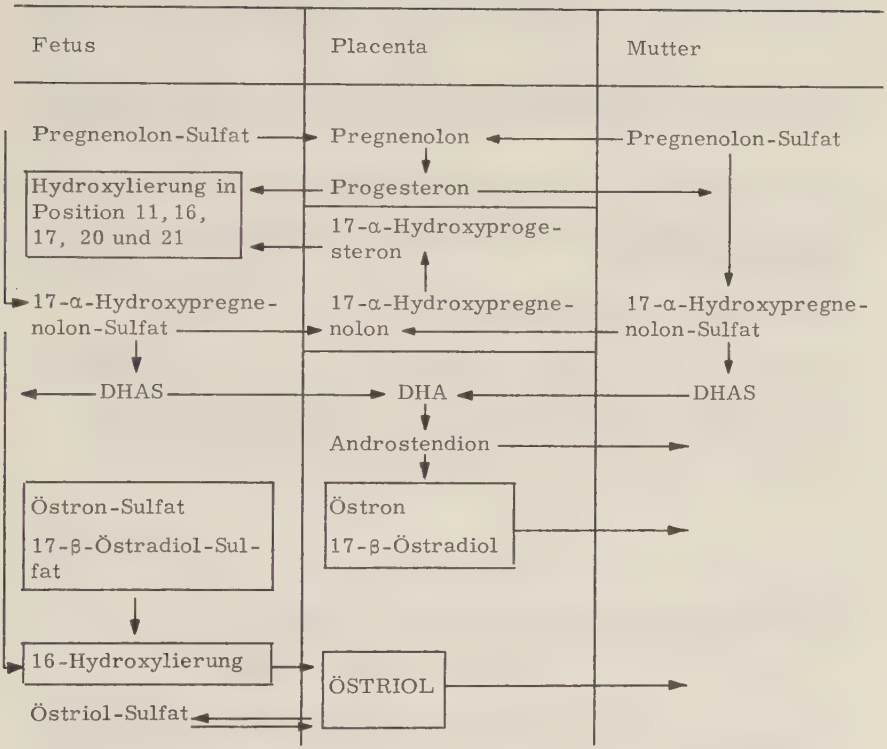
Abbildung 1 zeigt schematisch die Metabolisierung der Östrogene in Fetus, Placenta und Mutter.

Aus den erwähnten Untersuchungen und Vorstellungen geht hervor, daß weder Placenta, noch Fetus imstande sind, alleine diese Reaktionen zu vollbringen.
Es besteht eine enge enzymatische Zusammenarbeit zwischen Fetus und Placenta, welche die feto-placentare Einheit bilden.

Der intermediäre Stoffwechsel des 17-β-Östradiol

Nach DICZFALUSY et al 1961 und 1963 ist der intermediäre Stoffwechsel des 17-β-Östradiol beim Fetus, Neugeborenen und Säugling anders als beim Erwachsenen.
Der Fetus und das Neugeborene sind imstande, aus den biologisch hochaktiven Hormonen ein weniger altives Hormon zu bilden und dadurch ein relativ "östrogenfreies" Milieu zu schaffen.
Nach Verabreichung von 500 γ Östriol bei einem Neugeborenen konnte man nur 15% davon wieder im Urin nachweisen. Dies bedeutet, daß das Östriol beim Neugeborenen weiter metabolisiert wird.

Abbildung 1



Östrogensynthese der feto-placentaren Einheit nach DICZFALUSY 1965.

C. MATERIAL UND METHODIK

I. ZAHL DER UNTERSUCHUNGEN UND AUSWAHL DER PATIENTINNEN

Bei 105 Patientinnen wurden insgesamt 181 Östriolbestimmungen vorgenommen. Bei pathologischen Schwangerschaften wurden mehrfache Östriolbestimmungen durchgeführt.

Die untersuchten Fälle werden in folgende Gruppen unterteilt:

a) Intakte Schwangerschaften als Kontrolle von der 31. bis 41. Woche,

b) Übertragungen in der 42. Schwangerschaftswoche postmenstruell,
43. " "
44. " "
45. " "

c) Gestosen
1. leichte Formen, RR kleiner als 150/100 mm Hg.
2. schwere Formen, RR größer als 150/100 mm Hg.

d) Sogenannte Risikoschwangerschaften (habitueller Abort, häufige Totgeburten ohne bekannte Ursachen),

e) Intrauteriner Fruchttod,

f) Anencephalus.

Bei 21% der Fälle wurden Duplikatanalysen vorgenommen und der Mittelwert berechnet.
Eine Duplikatanalyse nach verkürzter Brown'scher Methode beansprucht ca. 6 1/2 Stunden Zeit.

II. WIEDERFINDUNGSVERSUCHE

Außerdem wurden 6 Wiederfindungsversuche in Duplikatbestimmungen nach SNEDECOR 1952 durchgeführt, wobei 20 γ Östriol in Alkohol mit entmineralisiertem Wasser auf 50 ml verdünnt und bestimmt wurden.

Richtigkeit (accuracy): Der höchste Östriolwert betrug um 88,9%, der niedrigste um 85,2%.

III. ÖSTRIOLBESTIMMUNG IM HARN NACH VERKÜRZTER BROWN'SCHER METHODE 1963

(1) Hydrolyse:
1/1000 oder 1/2000 der Gesamturinmenge wird mit Wasser auf 50 ml verdünnt und im 250 ml-Rundkolben nach Zusatz von 10 ml konzentrieter HCl 30 Minuten am Rückfluß gekocht, anschließend abgekühlt.

(2) Extraktion:
7,5 g NaCl werden zum hydrolysierten Urin gegeben, das Ganze wird in einen 100 - 150 ml-Scheidentrichter gebracht und mit 50 ml Äther extrahiert. Die Urinschicht wird anschließend verworfen.

(3) Reinigung von Rückständen der sauren Fraktion:
Die Ätherphase wird geschüttelt mit 20 ml konzentrierter Sodalösung pH 10.5; die ausgeschiedene Sodalösung wird verworfen, danach wird mit 5 ml 8%iger NaOH geschüttelt. Die NaOH-Schicht wird nicht abgelassen, ehe sie mit 20 ml 8%iger $NaHCO_3$ neutralisiert ist und erneut mit der Ätherphase geschüttelt wurde. Die wässerige Phase kann jetzt verworfen werden.

(4) Extraktion der phenolischen Fraktion:
Die Ätherphase wird jetzt extrahiert mit 50 ml 1,6%iger NaOH. Die NaOH-Phase läßt man in einen 100 ml-Erlenmeyer mit Schliffstopfen laufen und gibt 0,9 g Borsäure hinzu. Die Ätherphase wird verworfen

und die NaOH-Phase wird in einen Schütteltherm ostaten von 37° C gebracht.

(5) Methylierung:

1,0 ml Dimethylsulfat wird mit einer Sicherheitspipette in den Erlenmeyer gegeben und dann wird geschüttelt, bis das Dimethylsulfat und die Borsäure sich gelöst haben. Der Kolben wird 10 Minuten im Schütteltherm ostaten geschüttelt und danach wird ein weiterer ml Dimethylsulfat zugegeben sowie 1 ml 40%iger NaOH. Der Erlenmeyer wird wieder geschüttelt, bis das Dimethylsulfat restlos gelöst ist. Danach wird er nochmals für 15 Minuten im Thermostaten geschüttelt und anschließend auf Zimmertemperatur abgekühlt.

(6) Oxydation:

2,5 ml Wasserstoffperoxyd 30%ig und 5 ml 40%ige NaOH werden in den Kolben gegeben und das ganze wird nach Schütteln in einen 150 ml-Schütteltrichter gebracht und mit 25 ml Benzol extrahiert.
Der Benzol-Extrakt wird zweimal mit 5 ml Wasser gewaschen, das Wasser wird so gut wie möglich abgetrennt und entfernt.

(7) Chromatographie:

2 g Al_2O_3 mit ca. 20 ml Benzol in Chromatographierrohr luftblasenfrei einschlämmen (in das Rohr vorher ein kleines Rundfilter einlegen).

Über Al_2O_3 dünne Schicht Seesand einschlämmen (ca. 3 mm). Lösungsmittel bis nahezu zur Höhe der Sandschicht ablaufen lassen. Benzolextrakt aus Schütteltrichter in die Säule einfüllen, Schütteltrichter noch zweimal mit wenig Benzol nachspülen und Lösungsmittel wieder bis nahezu zur Sandschicht ablaufen lassen. Ohne Unterbrechung beginnt man mit der Elution.

(8) Elution:

a) 12 ml Eluens 1 (verwerfen).

b) 20 ml Eluens 2 (auffangen, enthält Östriol-Methyläther).

Die 20 ml Eluens 2 (2 x 10 ml) versetzen mit je 0,4 ml einer 2%igen

äthanolischen Hydrochinonlösung und im Vacuum unter N_2 zur Trockne eindampfen (Wasserbad nicht über 40° C, Siedesteine).

(9) Kober-Reaktion:

Trockenrückstände werden mit 4,2 ml Östriol-Reagens versetzt, 20 Minuten im siedenden Wasserbad erhitzt (innerhalb der ersten 6 Minuten zweimal schütteln). 5 Minuten abkühlen in kaltem Wasser, 2,2 ml entmineralisiertes Wasser zugeben, gut umschütteln und nochmals 14 Minuten im siedenden Wasserbad erhitzen, 10 Minuten abkühlen in kaltem Wasser, dann Messung der Extinktion im Zeiss-Spektrophotometer PMQ II.

Leerwert: Trockenrückstand von 0,4 ml Hydrochinonlösung + 6,0 ml Östriol-Reagens.

Messung: bei 470, 513 und 556 μ in 10 mm Küvetten.

$$E = E_{513} - \left[\frac{E_{470} + E_{556}}{2}\right]$$

IV. HERSTELLUNG VON LÖSUNGEN FÜR DIE BESTIMMUNG VON ÖSTROGENEN NACH BROWN

Na_2CO_3-Lösung, konz., pH 10.5: 1000 ml $NaHCO_3$, 8%ig + 150 ml NaOH 20%ig (Merck 5594). pH mit pH-Meter kontrollieren!

NaOH 8%ig: 200 ml NaOH, 20%ig + 300 ml entmineralisiertes Wasser.

$NaHCO_3$-Lösung, 8%ig: 80 g $NaHCO_3$ (Merck 6329) mit entmineralisiertem Wasser auf 1000 ml auffüllen.

NaOH, 1,6%ig: 80 ml NaOH, 20%ig mit entmineralisiertem Wasser auf 1000 ml auffüllen (0,4 n).

NaOH, 40%ig (11 n): 400 g NaOH (Plätzchen, Merck 6498) mit entmineralisiertem Wasser auf 1000 ml auffüllen.

Benzol (Merck 1783): destilliert an der Kolonne bei 79 - 80° C, mit entmineralisiertem Wasser sättigen, filtrieren.

Petroläther (Merck 1775): an der Kolonne destillieren bei 40 - 70° C, mit entmineralisiertem Wasser sättigen, filtrieren

Äthanol nach BROWN: 1 l Äthanol (Merck 972) mit ca. 50 g NaOH (Plätzchen, Merck 6498) ca. 5 Std. am Rückfluß kochen, 2 x an der Kolonne destillieren.

Äther: Diäthyläther (Merck 921), p.a., peroxydfrei, frisch destilliert bei 34° C.

Borsäure: H_3BO_3 p.a. (Merck 165).

Dimethylsulfat: $(CH_3O)_2 \cdot SO_2$ destillieren im Vacuum an der kleinen Kolonne: 29 mm, 86 - 87° C.

NaOH, 20%ig: Natronlauge 20%ig p.a. (Merck 5594).

H_2O_2: Perhydrol (30 Gew.% H_2O_2), p.a. (Merck 7209).

Al_2O_3: Aluminiumoxyd standardisiert zur chromatographischen Adsorptionsanalyse nach Brockmann (Merck 1097): 100 g + 5 ml entmineralisierten Wassers 1 Stunde auf der Schüttelmaschine schütteln.

Seesand: Seesand mit Säure gereinigt und geglüht p.a. (Merck 7712).

Hydrochinonlösung, 2%ig: 2 g Hydrochinon (Hydr. reinst., Merck 4610) mit Äthanol (Äthanol abs., p.a., Merck 972) auf 100 ml auffüllen.

Eluens 1: 1,8 ml Äthanol (Merck 972) mit Benzol auf 100 ml auffüllen.

Eluens 2: 3,5 ml Äthanol (Merck 972) mit Benzol auf 100 ml auffüllen.

Östriolreagenz: H_2SO_4, 76%ig + 2% Hydrochinon (Merck 4610).

20 g Hydrochinon unter leichtem Erwärmen in 792 ml 96%ig. H_2SO_4 (Merck 731) lösen und dann unter Eiskühlung vorsichtig mit entmineralisiertem Wasser auf 1000 ml auffüllen.

D. ERGEBNISSE DER ÖSTRIOLAUSSCHEIDUNG

I. ERGEBNISSE DER ÖSTRIOLAUSSCHEIDUNG BEI INTAKTEN SCHWANGERSCHAFTEN

Bei 31 Schwangeren wurden von der 31. bis 41. Schwangerschaftswoche Östriolbestimmungen durchgeführt. Die Ergebnisse sind in Tabelle 2 dargestellt.
Es findet sich ein kontinuierlicher Anstieg der Östriolwerte zwischen der 31. und 41. Schwangerschaftswoche.

In der 31. bis 33. Woche wurden 5 Patientinnen untersucht. Der Durchschnittsöstriolwert bei dieser Gruppe betrug um 13,20 ± 3,9 mg/24^h.
In der 34. bis 35. Woche wurden 7 Patientinnen untersucht; der Durchschnittsöstriolwert lag bei 17,47 ± 4,35 mg/24^h. In der 36. bis 37. Woche erfolgte die Untersuchung von 10 Patientinnen; der Durchschnittsöstriolwert lag bei 25,60 ± 7,6 mg/24^h. In der 38. bis 41. Schwangerschaftswoche wurden 9 Patientinnen untersucht; der Durchschnittsöstriolwert betrug um 20,0 ± 7,75 mg/24^h.

In Abbildung 2 sind die Östriolwerte bei normalen Schwangerschaften, bei Zwillingsschwangerschaften und bei 4 Fällen von intrauterinem Fruchttod dargestellt. Bei Gemini liegt die Östriolausscheidung viel höher als bei normalen Graviditäten. Die Östriolausscheidung bei Totgeburten liegt niedriger als 10 mg/24^h.

Bei 27 am Termin geborenen Kindern wurde das Geburtsgewicht mit der praepartalen Östriolausscheidung der Mutter verglichen. Die Östriolbestimmungen erfolgten 1 bis 3 Tage vor der Entbindung.

Die am Termin geborenen Kinder wurden in 4 Gruppen unterteilt:
Gruppe 1: 3 Kinder wogen zwischen 2500 und 3000 g; das Durchschnitts-

geburtsgewicht betrug um 2730 ± 210 g. Der Durchschnittsöstriolwert lag bei 11,7 ± 5,6 mg/24^{h}.

Gruppe 2: 10 Kinder wogen zwischen 3000 und 3500 g; Durchschnittsgeburtsgewicht um 3340 ± 170 g. Der Durchschnittsöstriolwert lag bei 22,8 ±7,2 mg/24^{h}.

Gruppe 3: 7 Kinder wogen zwischen 3500 und 4000 g, das Durchschnittsgeburtsgewicht betrug um 3800 ± 140 g. Der Durchschnittsöstriolwert lag bei 24,7 ± 6,8 mg/24^{h}.

Gruppe 4: 7 Kinder wogen zwischen 400 und 4500 g, das Durchschnittsgeburtsgewicht lag bei 4410 ±240 g und der Durchschnittsöstriolwert betrug um 37,5 ± 8,5 mg/24^{h}.

Es finden sich eine positive Korrelation zwischen Östriolausscheidung und Geburtsgewicht, welche in Abbildung 3 dargestellt wird.

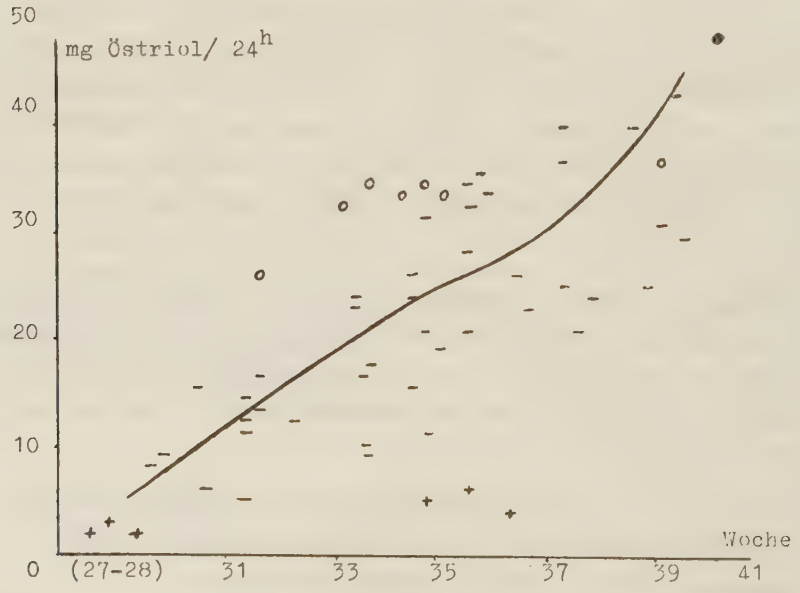


Abb. 2 - = normale Gravidität
o = Gemini
+ = Totgeburten

Östriolausscheidung bei intakten Graviditäten im 3. Trimenon mit 4 Fällen von intrauterinem Fruchttod. Es findet sich ein kontinuierlicher Anstieg der Östriolausscheidung.

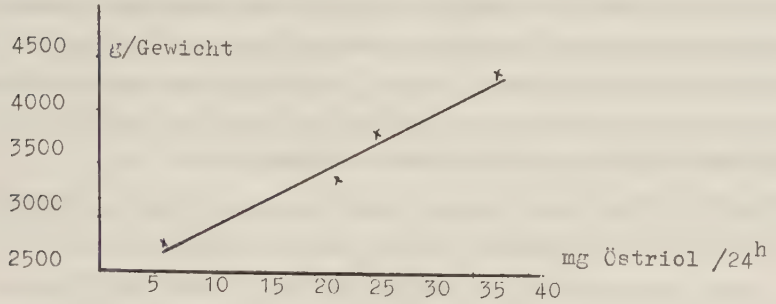


Abb. 3 zeigt eine positive Korrelation zwischen Östriolausscheidung und Geburtsgewicht.

II. ERGEBNISSE DER ÖSTRIOLAUSSCHEIDUNG BEI ÜBERTRAGUNGEN

Die Diagnose einer Übertragung ist schwer zu stellen. Bei unseren Fällen wurde die letzte Periode zugrunde gelegt und ab der 42. Schwangerschaftswoche regelmäßig die Östriolausscheidung kontrolliert.
Die Konzeptionsdaten waren bei allen Fällen unbekannt, terminmäßig, bezogen auf die letzte Menstruation, handelte es sich aber um Übertragungen.
Bei den 42 terminmäßigen Übertragungsfällen zwischen der 42. und 45. Woche wurden bei 12 Neugeborenen Übertragungszeichen festgestellt. Die letzte Östriolbestimmung erfolgte 3 Tage bis 4 Stunden vor der Geburt.

24 Schwangere haben am Ende der 42. Woche entbunden. Die Östriolausscheidung zeigte bei 5 Frauen eine abfallende Tendenz und lag zwischen 17 und 13 mg/24^h. Die Amnioskopien waren unauffällig. Auf Grund der abfallenden Östriolausscheidung wurden die Fälle durch Syntocinonstimulation eingeleitet. Alle Kinder zeigten Übertragungszeichen.

Bei den 4 von 12 terminmäßigen Übertragungsfällen in der 43. und 44 Woche sanken die Östriolwerte langsam unter 10 mg/24^h. Diese 4 Schwangeren wurden durch Syntocinonstimulation zur Geburt eingeleitet. Alle 4 Neugeborenen zeigten Übertragungszeichen. Die Placenten waren normal oder mit linsengroßen Infarktstellen versehen. Bei einer Patientin ergab die Amnioskopie Oligoamnie und milchig-trübes Fruchtwasser, wobei die Östriolwerte innerhalb von 3 Tagen von 12 auf 6,7 mg/24^h abfielen. Bei der Geburt ging reichlich grünlich-tingiertes Fruchtwasser ab. Das Kind kam asphyktisch zur Welt, hat sich jedoch nach Reanimation rasch erholt.

In der 45. postmenstrualen Woche kamen 6 Schwangere zur Spontangeburt: 3 Kinder zeigten Übertragungszeichen, wobei die Östriolwerte über 34 mg/24^h lagen und die Amnioskopien unauffällig waren. Die Placenten waren normal oder zeigten multiple kleine Infarkte.

Bei den restlichen 30 Patientinnen lag der Durchschnittsöstriolwert bei 25,0 ± 9,0 mg/24^h.

Die Neugeborenen zeigten keine Übertragungszeichen. 3 Placenten zeigten leichte Infarktherde, die übrigen Placenten waren nicht verändert. Die Amnioskopie ergab bei 2 Fällen milchig-trübes Fruchtwasser, in einem Falle Oligoamnie. Die Schwangeren kamen alle zum Spontanpartus. Die Kinder zeigten normales Wachstum.
Der mittlere Östriolwert lag bei den Fällen mit Übertragungszeichen um 13,17 ± 3,7 mg/24^h, bei allen 42 Fällen um 22,25 ± 10 mg/24^h.

III. ERGEBNISSE DER ÖSTRIOLAUSSCHEIDUNG BEI GESTOSEN

Nach FURUHJELM 1962 wurden die Gestosen in leichte und schwere Formen unterteilt. Bei den leichten Formen zeigten die Schwangeren eine Hypertonie unter 150/100 mg Hg, leichte Beinoedeme, Augenflimmern und Kopfschmerzen. Die Albuminurie betrug bis 1,8‰ (Esbach).
Bei schweren Formen wiesen die Patientinnen eine Hypertonie über 150/100 mm Hg, einen Esbach von 1 - 12‰ und generalisierte Oedeme auf.

10 Patientinnen mit leichten Formen wurden zwischen der 30. und 40. Schwangerschaftswoche untersucht.
Bei diesen Patientinnen fanden sich zunächst niedrige Östriolwerte. Nach Bettruhe und unter blutdrucksenkenden Medikamenten stiegen die Östriolwerte langsam an. Die Patientinnen erholten sich deutlich. Bei zufriedenstellendem Allgemeinzustand und erhöhter Östriolausscheidung wurden sie nach Hause entlassen, ambulant weiter kontrolliert und erst wieder vor der Geburt aufgenommen. Die mehrfach durchgeführten Amnioskopien waren normal, die Östriolausscheidung blieb bei allen Fällen über 12 mg/24^h. Die Kinder kamen alle komplikationslos zur Welt; 2 Placenten zeigten lediglich erbsgroße Infarktstellen. Der Durchschnittsöstriolwert betrug in der 30. bis 40. Woche um $13,64 \pm 5,6$ mg/24^h.

Bei 6 Patientinnen mit schweren Gestosen wurden insgesamt 19mal Östriolbestimmungen und ebenfalls - wie bei der ersten Gruppe - sehr oft Duplikatbestimmungen durchgeführt. Alle Frauen zeigten abfallende Östriolwerte unter 10 mg/24^h. Unter konservativen Maßnahmen, wie Bettruhe und blutdrucksenkenden Mitteln, fiel die Östriolausscheidung bei allen Patientinnen weiter ab, so daß 3 Patientinnen durch Sectio caesarea, 3 andere durch Syntocinonstimulation entbunden wurden. 5 Placenten waren mit multiplen, erbs- bis zweimarkstückgroßen Infarktstellen versehen. Bei dem 6. Fall war die Placenta bis zu 2/3 infarziert.
Der Durchschnittsöstriolwert betrug in der 30. bis 38. Woche um $9,54 \pm 8,7$ mg/24^h.

Eine 31jährige Patientin litt seit ihrem 10. Lebensjahr - und besonders während der Schwangerschaften - an recidivierenden schweren Pyelonephritiden und Cystitiden. Es wurden bei ihr von der 29. bis 33 Woche Östriolbestimmungen durchgeführt. Bei mehrfach vorgenommenen Östriolbestimmungen lagen die Werte unter 2 mg/24^h. Der Blutdruck stieg von 155/100 mm Hg auf 180/120 mm Hg, der Esbach auf 12‰ an. Die Frau wurde wegen Uraemie, nicht auf Grund der Östriolwerte, durch Sectio caesarea entbunden. Bei der Laparotomie stellte man einen Ascites fest. Das Kind wog um 850 g, die Placenta 260 g. Letztere war zu 2/3 ihrer Fläche mit Infarktstellen, die bis zu den Eihäuten reichten, versehen.

Die Östriolausscheidung korrelierte mit der ausgeschiedenen Urinmenge.

Abbildung 4 zeigt Urin- und Östriolausscheidung während der Untersuchungen:

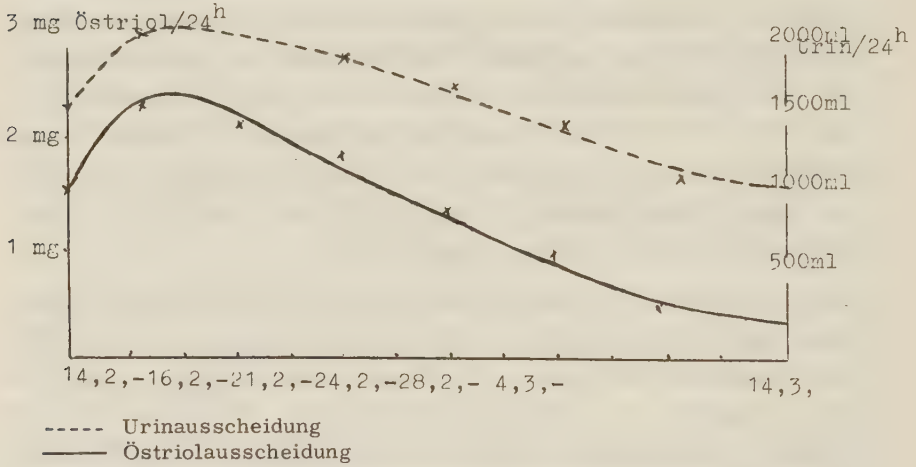


Abb. 4: Bei schweren Gestosen ist die Östriolausscheidung von der Urinausscheidung abhängig.

IV. ERGEBNISSE DER ÖSTRIOLAUSSCHEIDUNG BEI DEN SOGENANNTEN RISIKOSCHWANGERSCHAFTEN

Bei 3 Frauen, die mit häufigen Aborten und Totgeburten vorbelastet waren, wurden 10 Östriolbestimmungen vorgenommen; bei allen Fällen sank während der Beobachtung die Östriolausscheidung unter 10 mg/24h ab und stieg nicht mehr an. Wegen des Östriolabfalls wurden die Geburten durch Syntocinonstimulation eingeleitet, bei zwei Patientinnen mußte wegen Alteration der Herztöne die Geburt durch Sectio caesarea beendet werden. Alle Kinder waren gesund. 2 Placenten zeigten multiple, bis fünfmarkstückgroße Infarktstellen. 1 Placenta war normal.

V. ERGEBNISSE DER ÖSTRIOLAUSSCHEIDUNG BEI INTRAUTERINEM FRUCHTTOD

Bei 2 Fällen in der 27. bis 28. Woche lag die Östriolausscheidung unter 2,4 mg/24^h, bei 2 anderen in der 37. bis 38. Woche unter 6,8 mg/24^h; bei 2 Kindern wurde eine straffe Nabelschnurumschlingung um Hals und Extremitäten festgestellt.
Bei 2 anderen Fällen lag eine Rh-Inkompatibilität und akute Paraleukoblastenleukaemie vor. Die Kinder wiesen Macerationen II. und III. Grades auf.

VI. ERGEBNISSE DER ÖSTRIOLAUSSCHEIDUNG BEI ANENCEPHALUS

Bei einem anencephalen Kind, das in der 42. Woche entbunden wurde, lagen die Östriolwerte bei 0,5 mg/24^h, also viel niedriger als bei intrauterinem Fruchttod in der 27. Woche.
Das Kind starb 4 Stunden nach der Entbindung. Die Autopsie wies auf eine Hypoplasie der Hypophyse und Atrophie der Nebennierenrinde hin.

3 mit Totgeburten und Aborten vorbelastete Schwangerschaften

Name	Alter	Schwang.-Woche	Östriol-wert	Urinmenge	Kindsgew.	Placenta	Amnio-Skopie	Apgar-W. Partus	Zahl der Aborte und Totgeburten
1) W.M.	31	33. Wo. 34 34 35 36	12,06 mg/24h 16,27 17,40 20,539 8,51	1170 ml 1050 940 980 820	2900 g 49 cm	610 g 2 pflaumengr. Kalkinfarkte	o.B.	9, Sectio caesarea	4 Aborte mens 2 bis 4, 1 Totgeburt mens 10, Rh-Konstellation; Einleitung wegen des Östriolabfalles, aber nicht gelungen, RCT negativ
2) J.J.	39	38	10,893 9,214	940 820	3450 g 51 cm	710 g 6 je 2,2 cm große Infarktstellen	o. B.	8, Sectio caesarea	1 Totgeburt mit 38 J. Einleitung wegen Östriolabfalls, aber erfolglos, Sectio caesarea
3) K.M.	30	42	8,02 12,25 9,76	510 930 1050	2930 g 49 cm	590 g o. B.	o.B.	10, Spontanpartus	3 normale Geburten, 1 Gemini, 1 Kind tot, 2 Frühgeburten mens 7 und mens 8, Einleitung bei Östriolabfall

Tabelle 1

E. DISKUSSION

I. TAYLOR und Mitarbeiter 1961 haben von der 20. bis 34. Woche einen Östriolwert von 10 mg/24^{h}, von der 34. bis 38. Woche um 17 mg/24^{h}, PALMER und Mitarbeiter 1963 in der 20. Woche einen Östriolwert von 5 mg/24^{h}, in der 40. Woche von 32 mg/24^{h} erhalten.

Im allgemeinen liegen unsere Östriolwerte höher als bei TAYLOR und Mitarbeiter 1961, ZONDEK und PFEIFFER 1959, LENCIONI und Mitarbeiter 1965, AASTED-FRANDSEN und LUNDWAL 1966. Sie stimmen überein mit den Werten von C.S. RUSSELL 1959, PALMER und Mitarbeiter 1963, BROWN und COYLE 1963. DALE und Mitarbeiter 1965, COYLE und BROWN 1963, GREEN und TOUCHSTONE 1963 weisen auf eine Korrelation zwischen Östriolausscheidung und Kindsgewicht hin. Es konnte eine positive Korrelation zwischen Östriolausscheidung und Geburtsgewicht in unseren Untersuchungen nachgewiesen werden (Abbildung 3).

II. GEORGAKOPOULOS 1965 konnte bei 45 Übertragungsfällen, bei denen der Östriolwert über 20 mg/24^{h} lag, nur bei einem Kinde Übertragungszeichen beobachten. Bei 9 anderen Fällen, bei denen die Östriolwerte zwischen 16 und 20 mg/24^{h} lagen, waren Übertragungszeichen nachzuweisen. Bei 8 von 9 Fällen, bei denen die Amnioskopie Hinweis auf eine Placentafunktionsstörung ergeben hatte, wurde eine Übereinstimmung zwischen Östriolausscheidung und Amnioskopiebefund festgestellt. Bei weiteren 9 Fällen, bei denen die Östriolwerte zwischen 12 und 10 mg/24^{h} lagen, kamen die Kinder asphyktisch zur Welt und wiesen Übertragungszeichen auf.
Er konnte dabei zeigen, daß die Östriolbestimmungen ein besseres diagnostisches Hilfsmittel sind als Amnioskopien.

In Übereinstimmung mit GEORGAKOPOULOS soll darauf hingewiesen werden, daß die Östriolbestimmungen im 3. Trimenon zur Beurteilung des fetalen Status einen zuverlässigeren Indikator darstellen können:
Wie aus unseren Untersuchungen hervorgeht, kann, parallel zum Östriolabfall, die Amnioskopie pathologisch ausfallen, braucht aber nicht unbedingt pathologisch zu sein. Bei Östriolwerten zwischen 17 und 10 mg/24^{h} haben wir dann eine Einleitung durch Syntocinonstimulation durchgeführt, wenn sich bei den Amnioskopien wenig oder gar kein Fruchtwasser nachweisen ließ.
Bei Östriolwerten unter 10 mg/24^{h} und mit normalem oder pathologischem Amnioskopiebefund wurden die Patientinnen ausnahmslos eingeleitet. Die Kinder zeigten Übertragungszeichen.
GREEN und TOUCHSTONE 1963 haben bei 14 Übertragungsfällen 6mal niedrige Östriolwerte registriert und zweimal wegen grünlich-tingiertem Fruchtwasser eine Sectio caesarea durchgeführt.
Bei unseren Fällen konnten wir nur dreimal milchig-trübes Fruchtwasser feststellen, bei 2 Fällen waren die Östriolwerte normal. Die Schwangeren kamen zur Spontangeburt, die Neugeborenen zeigten keine Übertragungszeichen. Beim 3. Fall lag der Östriolwert zuletzt bei 6,5 mg/24^{h} - es wurde eingeleitet; das Kind kam mit einem Apgar-Wert von 6 zur Welt und wies Übertragungszeichen auf. Das Fruchtwasser sah bei der Geburt grünlich aus.

FURUHJELM 1962 hat bei den Übertragungen zwischen der 43. und 45. Woche keine häufigen Übertragungszeichen an den Neugeborenen festgestellt. Der mittlere Östriolwert bei Furuhjelm lag um 13,9 ± 7,5 mg/24^{h}, bei GREEN und TOUCHSTONE 1963 zwischen 13 und 30 mg/24^{h}. Unser Durchschnittsöstriolwert lag bei 22 ± 10 mg/24^{h}.
Nach GREEN und TOUCHSTONE 1963 könnte es sich bei der gestörten Östriolausscheidung um mangelnde Durchblutung im Trophoblasten, Zugrundegehen der Trophoblasten, Störung im Östrogenstoffwechsel oder Retention des produzierten Östriols handeln.

Es wurde bei unseren Fällen gezeigt, daß die Häufigkeit von Placentainfarkten und die Östriolausscheidung nicht immer korrespondieren. Es kommen Placentainfarkte dort vor, wo die Östriolausscheidung im Bereich der Norm liegt, dagegen wurden vollkommen normale Placenten beobachtet, obwohl die Östriolwerte zwischen 10 und 6 mg/24^{h} abfielen und nicht mehr anstiegen.
Nach GOECKE und TIMONEN 1966 wird die Östriolausscheidung durch die Placentadegeneration dann beeinträchtigt, wenn über 2/3 der Placenta infarziert sind. Das bedeutet, daß die enzymatische Aktivität dieses Organs so groß ist, daß selbst bei einem Ausfall von 2/3 ihres Volumens die Östriolausscheidung noch gewährleistet ist.

III. Bei den leichten Gestosen (RR kleiner als 150/100 mm Hg) wurde ein Östriolanstieg nach Bettruhe und blutdrucksenkenden Medikamenten beobachtet. Diese Patientinnen wurden nach Besserung aus der Klinik entlassen und es wurden bei ihnen ambulant weitere Östriolbestimmungen bis zur Geburt durchgeführt. Die häufig vorgenommenen Amnioskopien waren unauffällig, die Placenten wiesen bis erbsgroße Infarktstellen auf. Die Östriolausscheidung lag in der 30. bis 40. Woche um 13,64 ± 5,6 mg/24^{h}, was fast den Werten von FURUHJELM 1962 entspricht.
PALMER 1964 empfiehlt eine Sectio caesarea, wenn die Östriolausscheidung unter 10 mg/24^{h} abfällt, und eine vaginale Entbindung, wenn der Östriolwert unter 15 mg/24^{h} abfällt und nicht mehr ansteigt.
Bei unseren Fällen, bei denen die Östriolausscheidung unter 15 mg/24^{h} lag, kamen die Patientinnen alle zur Spontangeburt und die Kinder waren alle gesund.

Bei schweren Gestosen (RR größer als 150/100 mm Hg) fiel die Östriolausscheidung bei allen Fällen während der konservativen Behandlung unter 10 mg/24^{h} ab. Die Geburt wurde entweder durch Sectio caesarea beendet oder durch Syntocinonstimulation eingeleitet.
5 Placenten wiesen multiple, bis fünfmarkstückgroße Infarktstellen auf, in einem Falle war die Placenta über 2/3 infarziert. Bei diesem Fall lag die

Östriolausscheidung in der 30. bis 33. Woche unter 2 mg/24^{h}. Es wurde aus mütterlicher Indikation die Geburt durch Sectio caesarea beendet. Das Kind lebte noch 24 Stunden und wog 840 g. Es deutet auf eine große Adaptationsfähigkeit des Feten bei Komplikationen hin.
Die Östriolausscheidung lag bei dieser Gruppe bei 9,54 ± 8,7 mg/24^{h}, welche ungefähr den Werten von FURUHJELM 1962 (5,5 ± 4,4 mg/24^{h}) entspricht. Furuhjelm hält einen plötzlichen Östriolabfall für ein schlechtes Zeichen einerseits und weist andererseits auf eine große Adaptationsfähigkeit des Feten während der komplizierten Schwangerschaft hin.

Durch häufige Östriolbestimmungen ist es möglich, einen Östriolabfall rechtzeitig zu erfassen und eine Gefährdung zu verhindern.
Der Östriolabfall bei schweren Gestosen zeigt einen raschen, sprunghaften, bei Übertragungen einen langsamen Verlauf. AASTED- FRANDSEN und STAKEMANN 1963 erklären eine Östriolausscheidung in den letzten 15 Wochen unter 3 mg/24^{h} durch einen intrauterinen Fruchttod bedingt.

ZONDEK und PFEIFFER 1959 halten die Diagnose einer Placentainsuffizienz dann für richtig, wenn man mehrere Östrioluntersuchungen vorgenommen hat. Ein Östriolabfall unter 1,0 mg/24^{h} in der 20. Woche soll auf eine irreversible Funktionsstörung der Placenta, eine Östriolausscheidung über 1,0 mg/24^{h} auf eine reversible Störung hindeuten. Wenn die Östriolausscheidung unter 60% ihres Ausgangswertes abfällt und nicht mehr ansteigt, kann das auf eine Placentainsuffizienz hinweisen. Wenn die Östriolausscheidung über 3 mg/24^{h} liegt, ist die Gefahr noch nicht sehr groß.

Nach GOECKE und TIMONEN 1966 soll die Östriolausscheidung bei Gestosen relativ höher liegen, als was tatsächlich von der feto-placentaren Einheit in 24 Stunden ausgeschieden wird, und zwar deshalb, weil das sich in Interzellularflüssigkeiten befindliche Östriol durch massive Urinausscheidung herausgespült und die tatsächliche Östriolbildung nicht richtig erfaßt wird.
TIMONEN et al 1965 stellten fest, daß die Östrogene in den proximalen Tubuli rückresorbiert werden. Da bei den Gestosen die Funktion der Nierentubuli beeinträchtigt ist, kommt es zu erhöhter Östriolausscheidung.

ZONDEK und GOLDBERG 1957, BREITNER 1954, FRANDSEN und STAKEMANN 1960, IGEL et al 1961, CASSMER 1959, TAYLOR und Mitarbeiter 1963 zeigten bei akuten Harnwegsinfektionen, daß die Östriolausscheidung reduziert war. Die verminderte Östriolausscheidung kann bei Nephropathien bedingt sein durch:

a) verminderte Östriolproduktion,

b) verringerte Östriolausscheidung oder

c) gestörten intermediären Östrogenstoffwechsel.

IV. Es wurden bei 3 Patientinnen zwischen der 33. bis 36. und in der 38. sowie 42. Schwangerschaftswoche die Östriolausscheidung kontrolliert. Alle Frauen waren mit häufigen Aborten und Totgeburten vorbelastet. Bei allen Fällen sank die Östriolausscheidung während der Beobachtung unter 10 mg/24^{h} ab, die Geburten wurden aus diesem Grunde eingeleitet. Bei 2 Fällen mußte wegen der Alteration der Herztöne die Geburt durch Sectio caesarea beendet werden. Die Kinder wiesen nach der Geburt einen Apgar-Wert von 7 auf, erholten sich nach sofortiger Reanimation und sind alle am Leben geblieben. Die häufig durchgeführten Amnioskopien ergaben keinen pathologischen Befund. Die Placenta zeigte bei einem Falle vier markstückgroße Infarktstellen. Dieselbe Patientin hatte bei der ersten Totgeburt einen handtellergroßen Placentainfarkt aufgewiesen. Durch fortlaufende Östriolbestimmungen konnte bei diesen Fällen vorzeitig eine Verschlechterung des kindlichen Zustandes erfaßt und rechtzeitig die Geburt eingeleitet werden.

V. Die Östriolwerte bei intrauterinem Fruchttod lagen in der 27. - 28. Woche zwischen 1,6 und 2,4 mg/24^{h}, in der 36. - 37. Woche zwischen 4,2 und 6,8 mg/24^{h}.
Bei den Fällen, bei denen die Östriolwerte über 6 mg/24^{h} lagen, waren höchstwahrscheinlich die Kinder erst kurzfristig abgestorben.

GREEN und TOUCHSTONE 1965 haben fast die gleichen Werte bei den Patientinnen erhalten, bei denen die Kinder während der Beobachtung starben.

Unsere Östriolwerte beim intrauterinen Fruchttod entsprechen den Werten von TEN BERG 1960, GREEN und TOUCHSTONE 1965 und liegen höher als bei DALE und Mitarbeitern 1965, COYLE und BROWN 1965 in der 37. Schwangerschaftswoche.

Zwei Patientinnen mit Totgeburten litten an Nephropathie. Bei beiden Kindern konnte man eine straffe Nabelschnurumschlingung um den Hals und die Beine feststellen. Eine Patientin hatte eine Rh-Inkompatibilität. Alle 3 Patientinnen waren mit vorausgegangenen Aborten und Totgeburten vorbelastet. Die vierte Patientin war wegen einer akuten Paraleukoblastenleukaemie in der 36. Woche untersucht worden.

Die Amnioskopie war bei einer Patientin mit intrauterinem Fruchttod ca. 24 Stunden vor der Östriolbestimmung unauffällig gewesen.
AASTED-FRANDSEN und STAKEMANN 1963 haben bei 36 von 37 Fällen mit niedriger Östriolausscheidung Aborte beobachtet. Bei solchen Fällen ist die Placenta noch funktionsfähig, aber die Östriolausscheidung fällt schnell ab.

DALE und Mitarbeiter 1965 weisen darauf hin, daß Östriolwerte unter 4 mg/24^{h} nach der 34. Woche für einen intrauterinen Fruchttod oder eine schwere Placentainsuffizienz sprechen. Östriolwerte zwischen 12 und 14 mg/24^{h} weisen auf eine Placentainsuffizienz oder Praematurität hin; Werte über 12 mg/24^{h} schließen den Tod des Fetus aus.

VI. Nach Ansicht von DICZFALUSY und FRANDSEN (1953 und 1961) sollen die kindlichen Nebennieren für die Östriolausscheidung verantwortlich sein. Wir wissen auch nach ROTTER 1949, daß kurz nach der Geburt die sogenannte Fetalzone, die 80% des Nebennierengewebes beim Feten ausmacht, degeneriert.
FRANDSEN und STAKEMANN 1961 konnten zeigen, daß die Östriolausscheidung bei den anencephalen Kindern mit der Größe der Nebennierenfetalzone

eine deutliche Korrelation aufweist. Es erhebt sich jetzt die Frage, ob nicht bei Übertragungen, die eine niedrige Östriolausscheidung aufweisen, eine Degeneration der Nebennierenfetalzone schon im Uterus in Gang kommt.

Die Östriolausscheidung bei einer Patientin mit anencephalem Kind lag am Ende der 42. Graviditätswoche bei 0,562 mg/24^h. Das Kind starb 4 Stunden post partum. Die patho-histologische Untersuchung ergab eine hypoplastische Hypophyse und stark atrophische Nebennieren. Im Vergleich mit den angegebenen Östriolwerten in der Literatur lag dieser Östriolwert viel niedriger.

FRANDSEN und STAKEMANN 1961 und 1963, DALE und Mitarbeiter 1965 fanden bei Anencephalus Werte von 2 - 3 mg/24^h.

DICZFALUSY, BARR und LIND 1964 injizierten Östriol 16 - ^{14}C in die Vene umbilicalis eines neugeborenen Anencephalus. Das zirkulierte und ausgeschiedene Östriol wurde analysiert. 10 - 12 Minuten nach der Injektion wurden 98% des radioaktiv markierten Materials in konjugierter Form wieder gefunden. Dabei wurde festgestellt, daß bei den anencephalen Kindern die Konjugierung schneller stattfinden kann, als bei den normalen Kindern.

FRANDSEN und STAKEMANN 1964, 1963, ELLEN und MICHIE 1965 fanden eine Korrelation zwischen Östriolausscheidung und Größe des Feten oder der Nebenniere.
Die Östriolausscheidung bei intrauterinem Fruchttod und anencephalen Kindern soll größer sein, als bei nicht Graviden.

FRANDSEN und STAKEMANN 1961 haben bei 4 anencephalen Kindern parallel zur erniedrigten Östriolausscheidung eine weitgehend hypoplastische Hypophyse beobachtet. Die Östriolausscheidung bei diesen 4 Fällen lag bei ca. 1/10 der Norm. Bei einem anderen Falle lag der Östriolwert bei 1/3 der Norm; dabei war die Nebennierenfetalzone nicht so atrophisch wie bei anderen Fällen.

Bei den Menschen und einigen Primaten bestehen ca. 80% der Nebennieren am Termin aus der sogenannten Fetalzone. Bei den anencephalen Kindern entwickelt sich diese Zone bis zum 6. Schwangerschaftsmonat, dann erfährt sie eine Degeneration, so daß sie am Termin nicht mehr existiert.

Auf Grund dieser Beobachtungen ist ein Zusammenhang zwischen Östriolausscheidung und kindlicher Nebennierenfunktion gesichert.

F. BEANTWORTUNG DER FRAGESTELLUNG

An Hand unserer Untersuchungen wird festgestellt, daß

1. fortlaufende Östriolbestimmungen im 3. Trimenon eine zuverlässiges Kriterium zur Beurteilung des kindlichen Zustandes im Uterus darstellen,
2. daß zwischen Östriolausscheidung und Kindsgewicht eine positive Korrelation besteht und
3. daß die fortlaufende Messung der Östriolausscheidung zur Beurteilung der feto-placentaren Einheit besser geeignet ist als die Amnioskopie.

G. ZUSAMMENFASSUNG

A. Bei 31 Schwangeren zwischen der 31. bis 41. Woche wurden 42 Untersuchungen durchgeführt. Der mittlere Östriolwert lag in der 36. bis 37. Woche bei 25,60 ± 7,6 mg/24^h, bei den Geminis zwischen der 33. bis 41. Woche bei 35,83 ± 6,4 mg/24^h viel höher als bei normalen Schwangerschaften.

B. Bei 42 terminmäßigen Übertragungsfällen wurden 76 Östriolbestimmungen vorgenommen. 12 Neugeborene zeigten Übertragungszeichen. Der Durchschnittsöstriolwert lag bei allen 42 Fällen bei 22,25 ± 10,0 mg/24^h. Bei den 12 Übertragungen lag er bei 13,17 ± 3,7 mg/24^h.

1) Bei 23 Frauen lag der Östriolwert über 20 mg/24^h. 3 Kinder wurden mit Übertragungszeichen geboren. Die mehrfach durchgeführten Amnioskopien waren unauffällig. 2 Placenten zeigten stellenweise kleine Infarzierungen, waren sonst unauffällig. Die Kinder waren alle gesund.

2) Bei Östriolwerten von 10 - 6 mg/24^h wurde in 6 Fällen die Geburt durch Syntocinonstimulation eingeleitet. 4 Kinder wiesen Übertragungszeichen auf; die Placenten zeigten ebenfalls nur leichte Degenerationen oder waren gar normal. Bei einem Falle war das Fruchtwasser milchigtrübe verfärbt. Bei der Geburt kam es zum Meconiumabgang. Das Kind wies einen Apgarwert von 6 auf. Die übrigen Neugeborenen zeigten einen Apgarwert von 8 - 10. Die Kinder waren gesund.

C. 1) Bei leichten Gestosefällen (RR kleiner als 150/100 mm Hg) der 10 Patientinnen in der 30. bis 40. Graviditätswoche lag der Östriolwert durchschnittlich um 13,64 ± 5,6 mg/24^h. Alle Schwangeren zeigten nach der Therapie mit blutdrucksenkenden Mitteln und Bettruhe eine

ansteigende Östriolausscheidung. Die Patientinnen kamen alle zum Spontanpartus. Die Placenten waren normal oder zeigten multiple linsengroße Infarktstellen. Die Kinder wiesen normale Entwicklung auf.

2) Bei schweren Gestosen (RR größer als 150/100 mm Hg) lag bei 6 Fällen von der 29. bis 38. Graviditätswoche der Durchschnittsöstriolwert bei 9,54 ± 8,7 mg/24^h. Alle Patientinnen zeigten trotz konservativer Maßnahmen und strenger Bettruhe eine abfallende Östriolausscheidung. Die Patientinnen wurden entweder durch Sectio caesarea oder per vias naturalis nach Syntocinonstimulation entbunden.
Die Amnioskopien waren unauffällig.
5 Kinder waren gesund; bei diesen Fällen waren die Placenten mit multiplen, bis fünfmarkstückgroßen Infarktstellen versehen. Beim 6. Fall kam das Kind nach 24 Stunden ad exitum; die Placenta war zu 2/3 ihrer Oberfläche nekrotisch, das Geburtsgewicht betrug 840 g.

D. Bei 3 Fällen der sogenannten Risikoschwangerschaften mit habituellen Aborten und häufigen vorausgegangenen Totgeburten wurde die Geburt eingeleitet, wenn die Östriolwerte unter 10 mg/24^h abfielen und nicht mehr anstiegen. Alle Kinder waren gesund.

E. Beim intrauterinen Fruchttod (4 Fälle) lag der Östriolwert in der 27. bis 28. Woche unter 2,4 mg/24^h, in der 36. bis 38. Woche unter 7 mg/24^h. 3 von 4 Fällen waren mit Aborten und Totgeburten vorbelastet.

F. Bei einem anencephalen Kind, das in der 42. Woche entbunden wurde, lag der Östriolwert bei 0,5 mg/24^h. Das Kind starb nach 4 Stunden. Die Autopsie wies auf eine Hypoplasie der Hypophyse und Atrophie der Nebennierenrinde hin.

LITERATURVERZEICHNIS

1) V. AASTED-FRANDSEN and F. LUNDWALL.
The excretion of estrone and 17-β-estradiol and estriol in normal human pregnancy.
Acta endocr. Kbh. 53, 93-99 (1966)

2) V. AASTED-FRANDSEN, Georg STAKEMANN.
The site of production of estrogenic hormons in human pregnancy.
Acta endocr. Kbh. 38, 383 (1961)

3) V. AASTED-FRANDSEN and Georg STAKEMANN.
The urinary excretion of estriol during the early mount of pregnancy.
Acta endocr. Kbh. 44, 196-208 (1963)

4) V. AASTED-FRANDSEN and Georg STAKEMANN.
The clinical significance of estimation in late pregnancy.
Acta endocr. Kbh. 44, 183-195 (1963)

5) R.T. BOOTH, M.I. STERN, C. WOOD, M.J.H. SHARPLES and J.M.H. PINTERTON.
Urinary estriol as an index of placental function and foetal viability.
J. Obstet. & gyna. Brit. Commonwealth 71, 266-271 (1964)

6) U. BORELL, E. DICZFALUSY and A. WESTMAN.
Failure of HCG's to increase the uterine weith in splaes mice.
Acta endocr. Suppl. 12, 323 (1953)

7) H. BREUER und R. ORTLEPP.
Zur Frage der verminderten Östrogenbildung in der Placenta nach Unterbrechung des foetalen Kreislaufes.
Acta endocr. Kbh. 35, 509 (1960)

8) J.B. BROWN and M.G. COYLE.
Urinary secretion of estriol during pregnancy.
J. Obstet. & gyna. Brit. Commonwealth 70, 219-224 (1963)

9) J.B. BROWN, R.D. BULBROCK and F.C. GREENWOOD.
J. Endocrinology 16, 49-56 (1957)

10) O. CASSMER.
Hormonproduction of the isolated human placenta.
Acta endocr. suppl. 45, 32, 9-12 (1959)

11) M.G. COYLE and J.B. BROWN.
Urinary excretion of estriol during pregnancy.
J. Obstet. & gyna. Brit. Commonwealth 70, 225-231 (1963)

12) CHUNG HISU WU, G.L. FLICKINGER, J.C. TOUCHSTONE.
Conversion of DHA-7β-^{3}H to estrogenes by corpus luteum, placenta, and placenta-plus-foetal viscera in early human pregnancy.
Acta endocr. & Metabolism 54, 181 (1967)

13) E. DALE, J.W. GREEN, J.L. DUHRING.
Comparision of the three methods of urinary estriol during late pregnancy.
Amer. J. of Obstet. & gyna. 92, 112-116 (1965)

14) E. DICZFALUSY.
Endocrine function of the human placenta.
Acta endocr. suppl. 50, 129 (1960)

15) E. DICZFALUSY.
Chemical determination of estrogen in the urine.
Acta endocr. 31, 11-26 (1957)

16) E. DICZFALUSY.
Chorionic gonadotropin and estrogen in the human placenta.
Acta endocr. suppl. 12, 85-161 (1953)

17) E. DICZFALUSY et al.
Estrogen metabolism in the human fetus and newborn.
Recent progress in hormon research XVII, 147-200 (1961)

18) E. DICZFALUSY, BARR and LIND.
Estriolmetabolism by anencephal monster.
Acta endocr. 46, 511-524 (1964)

19) E. DICZFALUSY.
Proceeding of sec. international congress of endocrinology 732 (1965)

20) E. DICZFALUSY and M. HALLA.
The detection of an epimeric estriol in placental extracts.
Acta endocr. 27, 303-313 (1958)

21) E. DICZFALUSY, A.M. MÜNSTERMANN.
Isolation and identification of 16-oxooestradiol-17-β in human placenta.
Acta endocr. 32, 195 (1959)

22) E. DICZFALUSY, K.G. TILLINGER and A.W. WESTMAN.
Studies on oestrogen metabolism in newborn boys.
Acta endocr. 26, 303-312 (1957)

23) M. FURUHJELM.
The excretion of estriol and pregnandiol in toxaemia of pregnancy and postmaturity.
Acta obstet. & gyna. scand. 41, 370-381 (1962)

24) P.A. GEORGAKOPOULOS.
Östrogenbestimmung im Harn bei geburtshilflichen Fragen, Vergleich zu anderen diagnostischen Nethoden.
Acta endocr. 49, 221-229 (1965)

25) J.W. GREEN jr., KAIGHN SMITH, G. CLAYTON KYLE, J.C. TOUCHSTONE.
The use of urinary estriol excretion in the management of pregnancies complication diabetes mellitus.
Amer. J. of obstet. gynae. 91, 684-691 (1965)

26) J.W. GREEN jr. and J.C. TOUCHSTONE.
Urinary estriol as an index of placenta function.
Amer. J. of obstet. & gynae. 85, 1-9 (1963)

27) C. GOECKE und TIMONEN.
Die Östriolausscheidung unter der Geburt und unmittelbar post partum.
Archiv für Gynäkologie. 203, 118-132 (1966)

28) M.A. KIRSCHNER, N. WIQUIST and E. DICZFALUSY.
Studies on estriol synthesis from DHA-sulphate in human pregnancy.
Acta endocr. 53, 584-597 (1966)

29) D.A. KLAUSNER, K.J. RYAN.
Estriol secretion by the human term placenta.
J. Clin. Endocr. 24, 101-104 (1964)

30) M. KELLER und F. KBLI.
Plasmaöstrogenbestimmungen im normalen Cyclus, während der normalen Gravidität, im Retroplacentarblut, in der Nabelschnur und beim Neugeborenen.
Archiv für Gynäkologie 197, 605-611 (1963)

31) W. LELONG und S. VANDEL, P. BORNICHE und M.F. JALE.
Ann. endocr. 12, 922 (1951)

32) L.J. LENCIONI, V.S.L. BIANCO, L.M. AMEZAGA and H. BADANO.
Study of placenta function with estriol determination.
Amer. J. of obstet. & gynae. 91, 1112-1122 (1965)

33) R.F. PALMER, M. WRAY and C.S. RUSSELL.
The application of Brown's
I. Estriol method to late pregnancy urine,
II. The urinary estriol in normal pregnancy.
J. obstet. & gynae. Brit. Commonwealth 70, 1-7 (1963)

34) R.F. PALMER, M. WRAY, C.S. RUSSELL.
II. The urinary estriol in normal pregnancy.
J. obstet. & gynae. Brit. Commonwealth 70, 4-7 (1963)

35) Panel Discussion, Protein Hormons
Acta endocr. 43, supp. 78, 39-50 (1963)

36) E. PHILIPP.
Probleme der foetalen Endokrinologie.
Drittes Symposium der Deutschen Gesellschaft für Endokrinologie.
S. 131, Springer Berlin 1956

37) W. ROTTER.
Virchows Arch. path. anat. 316, 590 (1949)

38) C.S. RUSSELL.
An estimate of some of the errors of assaying urinary estriol, estradiol and estrone (using Brown's method).
J. obstet. & gynae. Brit. Commonwealth 66, 823-826 (1959)

39) J. SCHWERS, G. ERIKSON, E. DICZFALUSY.
Metabolism of estrone and estradiol in the human foeto-placental-unit ad midpregnancy.
Acta endocr. 49, 65-82 (1965)

40) G. STAKEMANN and V. AASTED-FRANDSEN.
The excretion of estriol in early pregnancy normal and pathological cases.
Acta obstet. & gynae. scand. 42, 109 (1963)

41) A. STRAND.
Estriol and pregnandiol estimation in the urine as an aid in the examination of placental function.
Acta obstet. & gynae. scand. 42, suppl. 6, 96-104 (1963)

42) E.S. TAYLOR, A. HASSNER, P.D. BRUNS, V.E. DROSE.
Urinary estriol excretion of pregnant patients with pyelonephritis and Rh-isoimmunisation.
Amer. J. of obstet. & gynae. 85, 10-15 (1963)

43) E.S. TAYLOR, P.D. BRUNS, V.E. DROSE and M.J. KARTCHNER.
Urinary estriol excretion in the pregnant diabetic patients.
Amer. J. of obstet. & gynae. 83, 194-197 (1962)

44) E.S. TAYLOR, P.D. BRUNS, I.W. DUNCAN and V.E. DROSE.
Urinary estriol determination in normal pregnancy.
Amer. J. of obstet. & gynae. 81, 625-629 (1961)

45) E.S. TAYLOR, P.D. BRUNS, H. HEPNER jr. and V.E. DROSE.
Amer. J. of obstet. & gynae. 76, 983 (1958)

46) B.S. TEN BERG.
Estriol excretion in intra-uterine foetal death.
Gynaecologica (Basel) 149, 40-55 (1960)

47) B.S. TEN BERG.
Estriol assay in the treatment of toxaemia.
J. obstet. & gynae. Brit. Commonwealth 66, 817-820 (1959)

48) B.S. TEN BERG, A. WEEKE and A. GROEN.
Estriol assay during pregnancy.
Acta endocr. soppl. 31, 31-40 (1957)

49) S. TIMONEN, E. HIRVONEN und R. SOKKANEN.
Urinary volume and excretion of estrogen in late pregnancy.
Acta endocr. suppl. 49, 393 (1965)

50) G. WAGNER, V. AASTED-FRANDSEN and G. STAKEMANN.
Estriol excretion during induced abortion.
Acta obstet. & gynae. scand. 42 suppl. 6, 105-108 (1963)

51) R. WILSON, G. ERIKSON and E. DICZFALUSY.
Estriol metabolism in pregnant women.
Acta endocr. Kbh. 46, 525-543 (1964)

52) M. WRAY and C.S. RUSSELL.
The application of Brown's estriol method to late pregnancy urine.
J. obstet. & gynae. Brit. Commonwealth 70, 1-2 (1963)

53) B. ZONDEK and V. PFEIFFER.
Further studies on urinary estriol excretion during pregnancy and its signification for estimation of placental function and dysfunction in advanced pregnancy.
Acta obstet. & gynae. scand. 38, (1959)

54) B. ZONDEK, S. GOLDBERG.
II. Urinary estriol excretion test in advanced pregnancy.
The J. of obstet. & gynae. of the Brit. Empire 61, 3-12 (1957)

Lebenslauf

Am 8. März 1936 wurde ich, Khalil Tabib-Elahi, als Sohn des praktischen Arztes Dr. Elahi und seiner Ehefrau Nasenin in Arak/IRAN geboren.

Von 1943 bis 1950 besuchte ich die Volksschule, anschließend die Oberschule in Arak, wo ich 1956 mein Abitur bestand. Danach absolvierte ich ein Jahr Mathematik in Teheran.

Das Medizinstudium begann ich Anfang 1958 an der Universität Ahwaz, wo ich bis 1961 studierte. Als Stipendiat von DAAD bekam ich eine Einladung nach Deutschland.

Nach einer Übergangszeit von 4 Monaten im Goethe-Institut (Degendorf am Inn) konnte ich im Wintersemester 1961/1962 das Medizinstudium an der Universität Tübingen fortsetzen, wo ich nach 7 Semestern im Juli 1965 das Medizinische Staatsexamen ablegte.
Am 30.11.1967 erhielt ich meine Approbation.